



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

ÉDILA VILELA RIBEIRO

**O PAPEL DOS AGENTES
MICROBIANOS NA CARCINOGENESE**

João Pessoa - PB

2014

*O PAPEL DOS AGENTES
MICROBIANOS NA CARCINOGENESE*

UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

ÉDILA VILELA RIBEIRO

O PAPEL DOS AGENTES
MICROBIANOS NA CARCINOGENESE

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Departamento de
Ciências Farmacêuticas do Centro de
Ciências da Saúde da Universidade
Federal da Paraíba, como parte dos
requisitos para a obtenção do diploma de
graduação em Farmácia.

ORIENTADOR: Prof. Dr. Davi Antas e
Silva

João Pessoa - PB

2014

O PAPEL DOS AGENTES
MICROBIANOS NA CARCINOGENESE

R484p Ribeiro, Édila Vilela.

O Papel dos agentes microbianos na carcinogênese / Édila Vilela Ribeiro. - -
João Pessoa: [s.n.], 2014.
40 f.

Orientador: Davi Antas e Silva
Monografia (Graduação) – UFPB/CCS.

1. Carcinogênese. 2. Microrganismos. 3. H. pylori, HPV. 4. Hepatite.

BS/CCS/UFPB

CDU: 576.385.5(043.2)

ÉDILA VILELA RIBEIRO

O PAPEL DOS AGENTES
MICROBIANOS NA CARCINOGENESE

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Departamento de
Ciências Farmacêuticas do Centro de
Ciências da Saúde da Universidade
Federal da Paraíba, como parte dos
requisitos para a obtenção do diploma de
graduação em Farmácia.

ORIENTADOR: Prof. Dr. Davi Antas.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Davi Antas e Silva
Orientador

Prof. Dr. Pablo Queiroz Lopes
Universidade Federal da Paraíba
Avaliador Interno

Prof. Dra. Micheline de Azevedo Lima
Universidade Federal da Paraíba
Avaliador Externo

Aprovado no dia 28 de agosto de 2014.

A Deus por me dar força nos
momentos mais difíceis.
Aos meus pais e irmão,
por todo amor e dedicação.
Aos amigos e familiares,
pela amizade e incentivo.

Agradecimentos

Agradeço a Deus por seu amor infinito, pela força e por me ajudar nos momentos mais difíceis.

Aos meus pais, meus maiores exemplos. Obrigada por todo amor, dedicação e incentivo. A minha mãe Aurizete, por não me deixar desistir nas dificuldades, por suas orações e palavras de carinho e por ter sido meu porto seguro durante todo esse tempo. Ao meu amado pai Jair, que mesmo não estando mais presente, seria a pessoa mais feliz e realizada com essa conquista.

Agradeço também ao meu irmão Jadiel, por seu amor, confiança e amizade. Disposto a ajudar sempre quando precisei.

Aos meus amigos e familiares, em especial Anastacia, Eugênia e Tarsila, por toda amizade e incentivo.

Ao meu namorado, Elenilson, por todo companheirismo e compreensão. Por ter me dado todo o apoio e ajuda que precisei nesse momento.

Ao professor Davi Antas por sua orientação e principalmente por sua paciência.

Obrigada a todos que mesmo não citados aqui, contribuíram de forma direta ou indireta para a realização desse sonho.

RESUMO

A associação de alguns microrganismos envolvidos diretamente com o processo de carcinogênese vem aumentando a cada dia. A inflamação crônica causada por esses micróbios, além de fatores relacionados ao hospedeiro e ao ambiente, são fatores importantes para a iniciação do câncer. Muitos patógenos têm sido classificados como cancerígenos para os seres humanos, entre eles estão: *Helicobacter pylori*, Vírus da hepatite B, vírus da hepatite C, papilomavírus humano. O estudo teve como objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre o papel dos micróbios na carcinogênese, assim como estudar os mecanismos utilizados por esses patógenos no processo do câncer. Os trabalhos foram selecionados de acordo com a relevância, dando maior ênfase aos artigos mais recentes. Foi possível observar que alguns fatores de virulências presentes nesses microrganismos são de fundamental importância no desenvolvimento da doença, tais como a cag A e Vac A da *Helicobacter pylori*. Conclui-se que, apesar dos estudos desenvolvidos, ainda não se sabe exatamente como esses microrganismos de fato causam os cânceres, necessitando de maiores pesquisas nessa área.

Palavras-chaves: carcinogênese, microrganismos, *H. pylori*, HPV, hepatite

ABSTRACT

The association of some microorganisms directly involved with the process of carcinogenesis is increasing every day. Chronic inflammation caused by these microbes, as well as host factors and the environment are important for cancer initiation factors. Many pathogens have been classified as carcinogenic to humans, among them are: *Helicobacter pylori*, hepatitis B virus, hepatitis C virus, human papillomavirus. The study aimed to conduct a literature review on the role of microbes in carcinogenesis, and to study the mechanisms used by these pathogens in the cancer process. The papers were selected according to relevance, placing greater emphasis on more recent articles. It was observed that some virulence factors present in these microorganisms are of fundamental importance in the development of the disease, such as Cag A and Vac A of *H. pylori*. Therefore, despite the studies conducted, it is not known exactly how these microorganisms actually cause cancers, requiring more research in this area.

Keywords: carcinogenesis, microorganisms, *H. pylori*, HPV, hepatitis

SUMÁRIO

| | | |
|-------|---|----|
| 1 | INTRODUÇÃO | 11 |
| 1.1 | Agentes Microbianos | 13 |
| 1.1.1 | Bactérias | 13 |
| 1.1.2 | Fungos | 13 |
| 1.1.3 | Vírus | 13 |
| 1.2 | Carcinogênese | 14 |
| 1.2.1 | Estágio de Iniciação | 14 |
| 1.2.2 | Estágio de Promoção | 14 |
| 1.2.3 | Estágio de Progressão | 14 |
| 2 | OBJETIVOS | 15 |
| 3 | METODOLOGIA | 16 |
| 3.1 | Palavras-chave | 16 |
| 4 | REVISÃO BIBLIOGRÁFICA | 17 |
| 4.1 | Helicobacter pylori (H. pylori) e o câncer gástrico | 17 |
| 4.2 | O papiloma vírus humano (HPV) e o câncer de colo do útero | 21 |
| 4.3 | HBV e HVC | 23 |
| 5 | CONCLUSÃO | 30 |
| 6 | CONSIDERAÇÕES FINAIS | 31 |
| 7 | REFERÊNCIAS | 32 |

ÍNDICE DE TABELAS

| | |
|--|----|
| Tabela 1: Relação de agentes microbianos e o câncer causado..... | 11 |
| Tabela 2. Tipos de Câncer causados pelos Agentes Microbianos | 26 |
| Tabela 3. Principais fatores de Virulência dos Agentes Microbianos envolvidos na Carcinogênese | 26 |
| Tabela 4. Órgãos afetados pelos Agentes Microbianos na Carcinogênese.... | 27 |
| Tabela 5. Meio de contágio dos microrganismos..... | 27 |
| Tabela 6. Medidas de prevenção dos cânceres | 28 |
| Tabela 7. Sintomatologia relacionada ao câncer | 29 |

ÍNDICE DE ABREVIações

| | |
|-------|--|
| AIDS | Síndrome da Imunodeficiência Adquirida |
| CAG A | Cytotoxin Associated Gene A |
| CG | Câncer Gástrico |
| DNA | Ácido Desoxirribonucleico |
| ERO | Espécies Reativas de Oxigênio |
| HBV | Vírus da Hepatite B |
| CHC | Carcinoma hepatocelular |
| HCV | Vírus da Hepatite C |
| HPV | Vírus do Papiloma Humano |
| IL | Interleucina |
| INCA | Instituto Nacional do Câncer |
| OMS | Organização Mundial da Saúde |
| PRB | Proteína do Retinoblastoma |
| RNA | Ácido Ribonucleico |
| TCC | Trabalho de Conclusão de Curso |
| UFPB | Universidade Federal da Paraíba |
| USP | Universidade de São Paulo |
| VAC A | Vacuolating Cytotoxin A |

1 INTRODUÇÃO

A carcinogênese é o processo de formação do câncer, doença que afeta milhões de pessoas em todo o mundo. O câncer é um conjunto formado por mais de 100 doenças, que se caracteriza pelo progressivo acúmulo de mutações genéticas em uma célula e que tem um fator importante em comum, o crescimento desordenado dessas células. Os fatores de risco para o câncer podem ser hereditários ou encontrados no meio ambiente (INCA, 2013).

Atualmente, há evidências de que alguns tipos de vírus, bactérias e fungos associados a infecções crônicas estão presentes no processo de desenvolvimento do câncer (APOSTOLOU, 2011). Segundo o Manual de Infecção e Câncer, desenvolvido pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA), no mundo, estima-se que 18% dos casos de câncer se devam a agentes infecciosos. Desse modo, pesquisas têm revelado o papel fundamental de alguns microrganismos como agentes cancerígenos (INCA, 2013). A Tabela 1 descreve alguns agentes microbianos e o câncer causado por eles.

Tabela 1: Relação de agentes microbianos e o câncer causado

| Agente | O que causa? | Tipo de câncer |
|-----------------------------------|--|--|
| Papilomavírus humano | Vírus que causam lesões nos órgãos genitais | Carcinoma cervical |
| <i>Helicobacter pylori</i> | Bactéria associada a gastrite e úlceras | Carcinoma gástrico Linfoma gástrico |
| Vírus da hepatite B e C | Alojam-se no fígado, danificando suas células | Hepatocarcinoma |
| Vírus Epstein-Barr | Inchaços nos gânglios, febre e comprometimento do fígado e do baço | Linfoma de Burkitt, Hodgkin e Carcinoma de nasofaringe |

Cada órgão no nosso organismo possui o seu próprio microbioma, que vive em uma relação de simbiose com o hospedeiro. Essa relação pode ser benéfica ou trazer riscos. O que permite essa simbiose entre microbiota e hospedeiro é o fato

desses compartimentos serem separados anatomicamente por barreiras. Quando essa homeostase é perturbada, pode levar ao desenvolvimento de inflamações e doenças, incluindo o câncer (SCHWABE, 2013; GRICE, 2011). Ao sofrer uma infecção, o organismo vai desenvolver uma resposta inflamatória para tentar se livrar do patógeno. Essa defesa do hospedeiro vai preceder o desenvolvimento do tumor. Alguns patógenos conseguem burlar a imunidade do hospedeiro, estabelecendo assim uma inflamação crônica. No entanto nem todas as inflamações crônicas vão aumentar o risco de câncer (GRIVENNIKOV, 2010).

O aparecimento do câncer durante a infecção viral, pode se dar pela contribuição direta ou indireta do vírus na carcinogênese. Na forma direta, os vírus oncogênicos vão codificar proteínas que vão estimular a proliferação celular ou interferir na apoptose das células. Também pode ocorrer indiretamente, se a infecção crônica leva a inflamação e ao estresse oxidativo (READ, 2014).

Quando falamos de bactéria, o principal exemplo de carcinogênese bacteriana é o câncer gástrico, que é causado pela bactéria *Helicobacter pylori*. A Agência Internacional para Pesquisa sobre Câncer(IARC) classificou a infecção por *H. pylori* como sendo cancerígena, tornando o câncer gástrico como um dos principais exemplos de câncer causados por microrganismos (SCHWABE, 2013)

O câncer do colo do útero é o segundo tumor maligno mais comum nas mulheres e tem o papilomavírus humano (HPV) como o principal causador da doença. Mais de 140 tipos de genótipos do vírus HPV já foram sequenciados e cerca de 40 deles atuam como oncogênicos (KIM, 2014).

Os vírus da hepatite B e da hepatite C, podem causar doença hepática com diferentes graus de gravidade. Essas lesões persistentes no fígado, causadas por esses vírus, representam um alto risco de desenvolvimento do carcinoma hepatocelular, porém, os mecanismos pelo qual os vírus causam o câncer ainda não foram totalmente compreendidos (FIORINO, 2014).

Diante desses fatos é de suma importância um estudo que defina o papel dos agentes microbianos na carcinogênese e que sirva de base para estudos que visem o combate e prevenção de tais fatores. Esse é o foco do presente estudo apresentado por este trabalho.

1.1 Agentes Microbianos

Agentes microbianos são organismos muito pequenos que só podem ser visualizados com a ajuda do microscópio e englobam tanto seres unicelulares como pluricelulares. Essa definição de micróbios é comumente utilizada na ciência, porém não há um valor taxonômico, visto que engloba diferentes reinos (BEDANI,2009).

Muitos desses microrganismos são patogênicos, porém alguns podem trazer benefícios para outras espécies como, por exemplo, os fungos utilizados na fabricação de queijos (BEDANI,2009).

A seguir alguns exemplos de agentes microbianos.

1.1.1 Bactérias

São seres unicelulares, procariontes de tamanho microscópico, podendo ser encontradas no meio ambiente isoladas ou em colônias. Habitam os mais variados locais, como solo, água, ar, dentro de animais. São encontradas nas formas de bacilos, cocos e espiraladas.

As bactérias possuem um papel fundamental no meio ambiente, porém nem todas são benéficas ao homem (BEDANI,2009).

1.1.2 Fungos

São microrganismos que pertencem ao reino fungi, eucariontes, unicelulares (leveduras) ou pluricelulares (fungos filamentosos), heterotróficos. São seres ubíquos, podendo ser encontrados no solo, ar, água, vegetais, detritos e no homem. Macroscopicamente os fungos formam colônias leveduriformes ou filamentosas.

1.1.3 Vírus

Os vírus são agentes infecciosos acelulares, são extremamente pequenos e nunca se encontra o material genético DNA ou RNA no mesmo vírus, dependem da célula hospedeira para se reproduzirem e ao invadirem essas células vão levar a uma alteração do seu funcionamento podendo levar à morte celular (BENHARROCH, 2014).

Muitas doenças humanas podem ser causadas por vírus, entre elas, as hepatites A, B e C; a rubéola, a AIDS, a dengue, entre outras (BENHARROCH, 2014).

1.2 Carcinogênese

A carcinogênese é o processo de formação do câncer, que geralmente ocorre de forma lenta, podendo iniciar de forma espontânea ou ser provocada pela ação de agentes carcinogênicos: biológicos, físicos ou químicos (OLIVEIRA, 2007). As células normais sofrem divisão, amadurecimento e morrem em cada ciclo celular. O câncer se desenvolve quando as células sofrem uma mutação genética e deixam de seguir seu ciclo normal, passando a se dividir descontroladamente, formando células anormais e que não respondem aos controles celulares, fazendo com que as células que estão sendo formadas se tornem cada vez mais atípicas, produzindo assim as células cancerosas (ALMEIDA, 2005).

As mutações genéticas vão ocorrer em genes denominados por proto-oncogenes, que em células normais são inativos. Quando esses genes são ativados eles se transformam em oncogenes, que são responsáveis pela malignização das células normais (WATARI, 2012).

O processo de carcinogênese passa por alguns estágios antes de chegar ao tumor, são eles: estágio de iniciação, estágio de promoção e estágio de progressão.

1.2.1 Estágio de Iniciação

No início do processo de carcinogênese ocorre uma mutação irreversível no DNA devido a ação dos agentes carcinógenos. Nesta fase ainda não é possível detectar um tumor (LOUREIRO, 2002).

1.2.2 Estágio de Promoção

Nesse estágio as células que foram geneticamente alteradas vão sofrer ação dos agentes cancerígenos, classificados como oncopromotores. (LOUREIRO, 2002).

1.2.3 Estágio de Progressão

Esse é o ultimo estágio da carcinogênese e se caracteriza por uma multiplicação descontrolada e irreversível das células. Nessa fase o tumor já está presente e evolui até o aparecimento das primeiras manifestações clínicas (LOUREIRO, 2002).

2 OBJETIVOS

Objetivo geral

- Levantamento da atuação dos agentes microbianos na carcinogênese

Objetivos específicos são:

- Analisar agentes microbianos
- Estudar seu papel junto à carcinogênese
- Fazer um levantamento comparativo dos agentes e seu fator de contribuição.

3 METODOLOGIA

Os estudos obtidos foram avaliados segundo a sua relevância e que apresentaram tópicos diretamente relacionados com o tema em questão. Os dados foram descritos em forma de tabelas, e demais elementos necessários à apresentação didática de resultados e conclusões.

3.1 Palavras-chave

- Carcinogenesis + bactéria
- Carcinogenesis + vírus
- Carcinogenesis + microorganisms
- Cancer gastric + helicobacter pylori
- Hepatocarcinogenesis + HBV
- Hepatocarcinogenesis + HCV
- Carcinogenesis + HPV

4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Essa seção apresenta a revisão bibliográfica deste trabalho. A revisão apresenta um estudo feito sobre quatro microrganismos: *H. pylori*, Papilomavírus Humano, Vírus da Hepatite B e o Vírus da Hepatite C.

4.1 *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) e o câncer gástrico

O câncer gástrico (CG) é um dos cânceres mais comuns no mundo tendo se tornado a segunda principal causa de morte relacionada ao câncer, e o quarto tipo mais comum da doença (WANG, 2014; THIEL, 2012; HU, 2012), possui uma taxa de mortalidade de cerca de 723.000 mortes por ano (OMS, 2014b).

O adenocarcinoma é o tipo de câncer gástrico mais comum, responsável por cerca de 95% dos tumores. De acordo com a localização ele pode ocorrer na região da cárdia ou não-cárdia (CASTAÑO-RODRÍGUEZ, 2014; LI H, 2003). A OMS diferencia histologicamente dois tipos de câncer gástrico não-cárdia: o intestinal e o difuso, seguindo a classificação de Lauren. O tipo intestinal é o mais comum e de melhor prognóstico e é influenciado por fatores ambientais como a infecção por *H. pylori*, obesidade e dieta e é, na maioria dos casos, diagnosticado entre 50 a 70 anos de idade (NAGINI, 2012). Os adenocarcinomas do tipo intestinal passam por várias etapas antes de se tornar um câncer. Primeiramente vai ocorrer a inflamação da mucosa gástrica. Essa inflamação vai se tornar crônica e com uma progressão lenta, chegando até às fases pré-malignas da gastrite atrófica, da metaplasia intestinal e displasia (LANSDORP-VOGELAAR, 2013). O câncer gástrico do tipo difuso afeta mais os jovens do que velhos, não tem associação com a formação de lesões pré-cancerosas, atinge todo o estômago, está presente nos dois sexos de forma igual e tem pior prognóstico do que o intestinal (CASTAÑO-RODRÍGUEZ, 2014).

A infecção por *H. pylori* é o principal fator de risco para o desenvolvimento do câncer gástrico, no entanto, somente uma pequena quantidade de indivíduos infectados com a bactéria irá desenvolver a doença, mostrando que outros fatores estão relacionados com a fisiopatologia dessa doença, como os fatores de virulência bacteriana e fatores relacionados ao hospedeiro, como herança genética e fatores do ambiente como a dieta e fumo (POLK, 2010).

Durante o processo evolutivo a bactéria foi se adaptando a sobreviver no ambiente ácido do estômago, levando a uma mudança na microbiota gástrica. Pessoas que são infectadas por *H. pylori* possuem uma diversidade da microbiota gástrica menor do que aqueles que não foram infectados pelo microrganismo.(CHO, 2012; ANDERSSON, 2008). Para que possa sobreviver no pH estomacal a bactéria vai utilizar as suas ureases, enzimas que vão hidrolisar a ureia em amônia, o que vai ajudar no aumento do pH gástrico. Além disso, a forma e os flagelos da bactéria lhe conferem motilidade, o que vai facilitar a penetração na camada de muco gástrico, a fim de encontrar um lugar favorável a sua permanência naquele ambiente (WALKER, 2014; BANSIL, 2013).

A *Helicobacter.pylori*(*H.pylori*) é uma bactéria gram negativa, identificada por Marshall e Warren na década de oitenta, através do isolamento em cultura de amostras de biópsias gástricas de paciente com gastrite crônica (WROBLEWSKI, 2010; PARKIN, 2005). Esse patógeno coloniza o estômago humano da metade da população mundial e, dependendo do paciente, vai induzir uma forte reação inflamatória, com liberação de várias citocinas bacterianas (ROLIG, 2013; POLK, 2010; WROBLEWSKI, 2010), e é responsável pela principal causa da gastrite crônica, úlceras gástricas, linfoma MALT e está diretamente relacionado ao desenvolvimento do câncer gástrico. Em 1994, a Agencia Internacional para pesquisa sobre o câncer (IARC), classificou *H. pylori* como um agente cancerígeno tipo 1 (LAMB, 2013).

O predomínio da infecção por *H. pylori* é maior nos países em desenvolvimento e vai depender de vários fatores: idade, nível de educação, localização geográfica e fatores socioeconômicos. A maioria dos infectados permanecem assintomáticos durante a vida. Fatores ambientais, do hospedeiro e da bactéria são importantes para o aparecimento das manifestações clínicas da infecção (Wang, 2014). Normalmente, a colonização do estômago pela bactéria começa na primeira infância e a transmissão ocorre, geralmente, por via oral-fecal ou via oral-oral. Se não tratada, a infecção persiste durante a vida do hospedeiro, mas o câncer gástrico só irá se desenvolver anos após a infecção (HARRIS, 2013). Após a ingestão da *H. pylori*, a bactéria passa por um período de proliferação e causa uma inflamação gástrica, também ocorre uma abundante eliminação do microrganismo nas fezes facilitando a transmissão. Logo depois, a resposta

inflamatória diminui e o pH estomacal retorna aos valores normais, o que faz com que muitas pessoas se tornem assintomáticas (MOYAT, 2014).

A inflamação causada por *H. pylori* leva a um comprometimento das glândulas gástricas, causando uma atrofia da mucosa gástrica, promovendo um quadro de gastrite atrófica. Tudo isso vai causar uma hipocloridria, com diminuição da secreção de ácido clorídrico, o que gera um ambiente adequado para o crescimento excessivo de bactérias que vão converter nitritos em substâncias cancerígenas, agravando ainda mais a inflamação (SEPULVEDA, 2013).

As principais etapas da cascata pré-cancerosa que ocorre no estômago são as seguintes: a primeira etapa é a gastrite não-atrófica, que tem como a causa mais frequente a infecção por *H. pylori*. Fatores genéticos e fatores relacionados ao hospedeiro e ao ambiente vão modular o resultado dessa lesão (CORREA, 2012; WROBLEWSKI, 2010). Essa gastrite evoluir para a cura, permanecer não-atrófica ou progredir em termos de gravidade, causando lesões nas glândulas gástricas. Um processo inflamatório prolongado dará origem à chamada gastrite atrófica multifocal, onde é possível observar a perda de tecido glandular normal. O passo seguinte da cascata é a metaplasia intestinal, que é considerada um estágio avançado de atrofia das glândulas e é, em geral, apontada como um fator que predispõe ao câncer (CORREA, 2010). A metaplasia é seguida por uma displasia, também chamada de neoplasia não invasiva. Nessa fase é possível observar mudanças na morfologia celular, núcleos aumentados e aglomerados, além de mitoses frequentes. Todas essas etapas pré-cancerosas vão então chegar ao carcinoma invasivo (SCHLEMPER, 2000; CORREA, 2012)

A patogenicidade de *H. pylori* é atribuída aos seus vários fatores de virulência, sendo os mais estudados: a Cytotoxin associated gene A (Cag A) e a Vacuolating cytotoxin A (Vac A). Além de induzir a vacuolização das células epiteliais gástricas, a proteína Vac A, induz a apoptose dessas células, através da criação de poros nas mesmas. Enquanto Cag A inibe a apoptose, ativa os fatores de crescimento, aumenta a proliferação e promove a invasão e a angiogênese (NAGINI, 2012). Os outros fatores de virulência de *H. pylori* são: adesinas e as proteínas da membrana externa.

A proteína Vac A está presente em todas as cepas de *H. pylori*, porém, existem variações no DNA que dão a essas cepas uma toxicidade diferente. Vac A

tem uma variedade de efeitos sobre as células hospedeiras, que incluem a formação de poros nas células alvo, vacuolização da célula e promovem a apoptose de células do epitélio gástrico (SALAMA, 2013; PALFRAMAN, 2012). Além de também se ligar as células T CD4+, o que leva ao bloqueio da proliferação das células T CD4+, por não permitir a desfosforilação do fator de transcrição de células T ativadas (NFAT), que fica incapacitado de ativar a interleucina-2 (IL-2) e o seu receptor (BRAWNER, 2014).

A proteína Cag A é codificada dentro da Cag ilha de patogenicidade (cag PAI), pelo gene *cag A*. *cag*-PAI é um segmento do genoma que codifica para um sistema de secreção bacteriana tipo IV, que vão ajudar na inserção da proteína Cag A na célula do hospedeiro. Todas as cepas de *H. pylori* vão induzir a gastrite, porém, as cepas *cag A* positivas, que são as que possuem a *cag*-PAI, são mais facilmente associados a gastrite grave, a gastrite atrófica e ao câncer gástrico do que as cepas *cag A* negativas (NOTO, 2012). As proteínas Cag A vão ser injetadas no citosol das células epiteliais gástricas e sofrer fosforilação e ligar-se as tirosina fosfatase que vai induzir a liberação de IL-8 e ativação do complexo fator nuclear Kappa B (NF- κ B), gerando alterações morfológicas, como alongamento e dispersão das células (SAMPAIO, 2008). A fosforização de *cag A* vai desregular vias de sinalização intracelular e iniciar o processo de malignização dos linfócitos B (WANG, 2013).

A infecção por *H. pylori* ativa no hospedeiro tanto a resposta celular quanto a humoral, levando a uma infiltração de neutrófilos, eosinófilos, linfócitos e danos as células do epitélio gástrico. Essa inflamação também vai estimular a produção de citocinas pró-inflamatórias como as interleucinas (IL)-6, IL-10 e IL-8 e o fator de necrose tumoral α (KIM, 2011).

Umas das formas de se evitar o câncer gástrico associado a infecção por *H. pylori* é a adoção de medidas de higiene pessoal, controle do fornecimento da água e controle da alimentação. Todas essas, são medidas que vão ajudar na limitação da propagação dessa infecção, através desses fatores citados (Flora, 2011). O câncer gástrico não possui sintomas específicos, mas apresentam alguns sinais que podem indicar a doença, perda de peso, náuseas, perda de peso, massa palpável no abdômen superior, entre outros (INCA, 2014).

A primeira opção de tratamento da infecção por *Helicobacter pylori*, é a terapia tripla convencional, na qual se utiliza um inibidor da bomba de prótons, Amoxicilina

e Claritromicina, administrados duas vezes por dia durante sete dias (SMITH, 2014; MALFERTHEINER, 2012). A eliminação do *h. pylori* é uma medida importante para a prevenção do câncer gástrico. E a terapia utilizada no câncer é a detecção precoce e a ressecção curativa (Lee, 2014).

4.2 O papiloma vírus humano (HPV) e o câncer de colo do útero

O papilomavírus Humano (HPV) é um grupo de vírus, que possuem DNA fita dupla, não possuem envelope, realizam seu ciclo de vida em qualquer mucosa ou epitélio estratificado e são responsáveis pela infecção viral mais comum no trato reprodutivo. É transmitido, principalmente, pelo contato sexual e é uma das causas mais importantes no desenvolvimento do câncer do colo do útero em mulheres (KIM, 2014; FERNANDEZ, 2012).

O câncer cervical ou câncer do colo do útero é o segundo tipo de câncer mais comum em mulheres, com um taxa de mortalidade maior do que 270.000 por ano, e cerca de 530.000 novos casos (OMS, 2013).

Das infecções por HPV, cerca de 90% são eliminadas em até 3 anos, de forma espontânea, os outros 10% se tornam infecções persistentes e apenas 1% torna-se câncer cervical (JIMÉNEZ-WENCES, 2014). Além do câncer cervical, o vírus está relacionado com outros tipos de câncer, como o de vagina, anal, vulva, de pênis, mas causa o seu maior dano no câncer no colo de útero (GRULICH, 2010).

Mais de 13 genótipos são conhecidos como oncogênicos, mas os genótipos HPV 16 e HPV 18 são os mais cancerígenos, sendo responsáveis, em média, por 70% de todos os cânceres cervicais. O HPV 16 é o mais prevalente, seguido por HPV 18 (TORNESELLO, 2013).

Nem todas as infecções por HPV levam ao aparecimento do tumor maligno. Outros fatores que estão envolvidos no desenvolvimento do câncer cervical são o uso de contraceptivos orais por longo prazo, a persistência da infecção viral, tabagismo, múltiplos parceiros sexuais e imunossupressão (FARID, 2011)

No início do ciclo de vida do HPV, as células virais entram na célula hospedeira através da camada basal, permanecendo nesse local. Quando as células basais infectadas começam a se dividir algumas migram para a camada superficial perdendo a capacidade de divisão, enquanto as outras células permanecem na camada basal mantendo a infecção (SAAVEDRA, 2012).

O genoma viral é dividido em três regiões: a região de controle longa (LCR), que regula a replicação do DNA, a região precoce (E1, E2, E4, E5, E6 e E7), envolvida na replicação do vírus e na sua oncogênese e a região tardia (L1 e L2), que vai produzir as cápsulas virais (YANG, 2013).

Durante o processo da carcinogênese, o genoma viral se integra com o do hospedeiro, fazendo com que o vírus consiga ter um ciclo de vida completo e permaneça na célula hospedeira. Durante essa integração, as regiões que vão codificar E1 e E2 vão ser perdidas, o gene E2 deixa de ser expresso, inibindo a expressão dos genes E6 e E7, que consequentemente terão sua expressão aumentada (SAAVEDRA, 2012; FERNANDEZ, 2010).

As oncoproteínas de HPV, E5, E6 e E7, são os principais fatores virais responsáveis pela iniciação e progressão do câncer (KHOURY, 2013).

E5 desempenha um importante papel na fase inicial da infecção e é capaz de regular negativamente a expressão de receptores envolvidos na diferenciação epitelial, além de cooperar com E6 e E7 afetando a proliferação, a diferenciação e a apoptose celular (FRENCH, 2013; BELLEUDI, 2011; VENUTI, 2011).

E6 e E7 são proteínas pequenas que são encontradas no núcleo e tem potencial oncogênico comprovado. E6 promove a degradação do supressor de tumor p53, além de estar envolvido na expressão e ativação das telomerasas, enquanto E7 vai se ligar e inativar membros da família da proteína de retinoblastoma (pRb). Tanto E6 quanto E7 vão induzir o aparecimento de alterações cromossômicas e a instabilidade do genoma (BOCCARDO, 2010).

Com o bloqueio das vias p53 e pRb, a proliferação celular sem controle irá ocorrer, contornando os pontos de verificação do ciclo celular em G1 e G2. Como consequência a célula hospedeira acumula DNA danificado e que não pode ser reparado (FARIDI, 2011).

Clinicamente HPV pode ser classificado como sendo de baixo risco ou de alto-risco, dependendo do tipo de lesão associada e do seu potencial oncogênico. HPVs de baixo risco causam as verrugas, enquanto as de alto risco causam lesões favoráveis a progredir para a malignidade (MCLAUGHLIN-DRUBIN, 2010). A maioria das infecções por HPV não causam sintomas, quando esses sintomas aparecem, geralmente, o câncer está em um estágio avançado, alguns desses

sintomas são: sangramento vaginal anormal, perda de peso, fadiga, dor pélvica, entre outros (OMS, 2014c).

Atualmente, existem duas vacinas que protegem contra o HPV 16 e o HPV 18 que são os tipos mais perigosos e estão diretamente relacionados com o câncer. Sua administração é mais eficaz antes da exposição ao vírus, sendo preferível em pacientes que não iniciaram a atividade sexual (BROTHERTON, 2014).

4.3 HBV e HVC

A hepatocarcinogenese(HCC), é o câncer derivado das principais células do fígado,os hepatócitos, e surge a partir de um processo que envolve muitas etapas, com alteração genética conduzindo a malignização do hepatócito e que estão associadas, principalmente, a infecção persistente pelos vírus da Hepatite B e C.(LU, 2013). Os sintomas atribuídos a esse câncer são geralmente ausentes. Quando sintomático, geralmente, um HCC avançado e está relacionado ao comprometimento da função hepática com dor abdominal, saciedade precoce, perda de peso e mal-estar (TINKLE, 2012). Esse câncer é agressivo, com um elevado índice de mortes após o início dos sintomas (GOMES, 2013). Por enquanto o único tratamento para o HCC é o transplante ou a ressecção hepática (MATHEW, 2014; MIZEJEWSKI, 2001).

As infecções pelos vírus da hepatite B e do vírus da Hepatite C são um problema de saúde mundial. A infecção por HVB é mais comum do que por HVC. O carcinoma hepatocelular é a forma mais comum do câncer de fígado e os fatores de risco mais comuns incluem, doenças hepáticas associadas ao consumo de álcool, exposição a aflotoxinas, hepatite autoimune, possivelmente a obesidade e diabetes e sendo o fator mais importante associado a esse tipo de câncer a cirrose hepática que é, na maioria dos casos, causada pelos vírus da Hepatite B e C (EL-SERAG, 2012). A idade em que os indivíduos que foram infectados por HVC Ou HVB desenvolvem o câncer, está relacionado com o tempo de infecção e a taxa de replicação viral. A incidência da doença aumenta com a idade (YANG, 2010). Dos pacientes que tem a infecção crônica por mais de 20 anos, há uma chance de 20 a 30% de desenvolverem a cirrose hepática, e os pacientes com cirrose apresentam mais de 80% de chance de desenvolverem o HCC (TSAI, 2010; EL-SERAG, 2007).

O vírus da hepatite C, é um vírus de RNA, da família *Flaviviridae*. Seu genoma não integra como o nosso, porém, as suas proteínas interagem com as proteínas do hospedeiro contribuindo para a malignização das células. Sua transmissão acontece, principalmente, através do contato sanguíneo, como por exemplo, o compartilhamento de seringas em usuários de drogas. Outras fontes de transmissão incluem acupuntura ou tatuagens com material contaminado (JEONG, 2012).

A maioria dos infectados com o vírus da hepatite C não consegue eliminá-lo do organismo, fazendo com que o vírus permaneça por muito tempo causando a infecção, o que em longo prazo, leva a um risco do aparecimento da fibrose hepática, cirrose hepática ou até um carcinoma hepatocelular (MCGIVERN, 2011). A infecção por HCV, raramente é descoberta na fase aguda, pois a maioria dos infectados não tem sintomas ou os sintomas são muito leves, a infecção torna-se crônica e assintomática na maioria das vezes (LEE, 2014).

A infecção causada pelo vírus da hepatite C provoca a hepatite crônica e muitas vezes leva à cirrose hepática e ao carcinoma hepatocelular (HUANG, 2013; THOMSON, 2005). Segundo a OMS, cerca de 150.000 pessoas estão infectadas cronicamente com hepatite C em todo o mundo e a taxa de mortalidade por doenças associadas a essa infecção chega a ser de 350.000 pessoas por ano (OMS, 2014d).

Como o HVC não integra o seu genoma com o nosso, acredita-se que sua atividade carcinogênica se dê através dos efeitos causados pela inflamação crônica, pelo estresse oxidativo e por consequência da lesão hepatocelular (KIM, 2012; FUNG, 2009). Seu genoma vai codificar um precursor de poliproteína que vai dar origem a cerca de 10 proteínas virais, as proteínas estruturais (core, E1, E2 e p7) e as não estruturais (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, e NS5B) (HUANG, 2013).

As proteínas do núcleo de HVC podem estar envolvidas na apoptose, na formação das espécies reativas de oxigênio, na transdução de sinal, entre outros processos. Essas proteínas se ligam aos supressores de tumor p53, p73 e pRb (JEONG, 2012). As proteínas não estruturais também contribuem para a carcinogênese. A proteína NS3 pode promover a sua ação cancerígena através da interação com p21 e p53. NS5A está envolvida na replicação do genoma viral e pode também interagir com os componentes da sinalização celular e cinases de proteínas de regulação, levando à eliminação da resposta imune do hospedeiro e a inibição da apoptose (JEONG, 2012; FUNG, 2009).

HBV é um vírus de DNA fita simples, pertencente a família Hepadnaviridae, responsável por causar a hepatite B, uma infecção potencialmente fatal que ataca o fígado e pode ser transmitido através contato com sangue ou outros fluidos corporais de uma pessoa infectada. O contato placentário-fetal pode ocorrer na hora do nascimento e a forma mais comum de transmissão é através do contato sexual. A taxa de mortalidade consequente da infecção por HBV, chega a ser de 780.000 por ano (OMS, 2014e).

O processo de formação do HCC é complexo, como acontece na formação de outros tumores malignos. Na HCC ocorre a perda da capacidade de diferenciação e metástase em locais que normalmente encontram-se outras células (SIMON, 2012).

Na inflamação crônica por HBV, a lesão hepática é induzida pela resposta imune do hospedeiro, incluindo as células T específicas, infiltração de neutrófilos, células natural killer e linfócitos não antígenos-específicos. Além dessa resposta, há também a liberação de citocinas inflamatórias e quimiocinas, que vão favorecer a proliferação dos hepatócitos. O estresse oxidativo provocado pela inflamação eleva o nível de espécies reativas de oxigênio (ERO), que aumentam a instabilidade do genoma, facilitando o acúmulo de anormalidades e mutações genéticas (FALLOT, 2012).

Vários mecanismos são responsáveis pela formação da hepatocarcinogênese envolvendo a infecção crônica por HBV, são eles: a integração do DNA viral com o do hospedeiro levando a instabilidade cromossômica; a expressão de proteínas virais, que vão modular a proliferação celular. Um exemplo dessas proteínas é a proteína X do HBV (HBx) que ativa a transcrição de uma variedade de genes virais; outro mecanismo envolve as mutações genéticas por inserção, resultando na integração ao genoma hospedeiro em locais específicos (GOMES, 2013). Nos pacientes com cirrose HBx está presente em 95% dos casos, enquanto nos casos de hepatocarcinoma relacionado com HBV ela é expressa em cerca de 70% dos paciente (FUNG, 2009).

A Tabela 2 mostra os tipos de câncer que são causados por agentes microbianos. Observa-se que os vírus da Hepatite B e da Hepatite C causam o mesmo tipo de câncer, o hepatocarcinoma, já o Papilomavírus Humano é responsável por causar o câncer do colo do útero nas mulheres e a bactéria *H. pylori* está envolvida no processo de desenvolvimento do câncer gástrico.

Tabela 2. Tipos de Câncer causados pelos Agentes Microbianos

| Agente Microbiano | Tipo de Câncer |
|-----------------------------------|---------------------------------------|
| Papilomavírus humano | Carcinoma cervical |
| <i>Helicobacter pylori</i> | Carcinoma gástrico e Linfoma gástrico |
| Vírus da hepatite B | Hepatocarcinoma |
| Vírus da hepatite C | Hepatocarcinoma |

É possível observar na Tabela 3 alguns dos fatores de virulência dos microrganismos citados no trabalho e que tem um importante papel na carcinogênese. É importante destacar que esses agentes microbianos podem conter outros fatores de virulência, mas esses são os de maior relevância. Na bactéria *H. pylori*, as citotoxinas Vac A e Cag A vão ser responsáveis pela transformação oncogênica das células. Vac A induzirá a formação de poros e a vacuolização da célula alvo, além de ocasionar a apoptose das células do epitélio gástrico. Enquanto Cag A inibe a apoptose, ativa os fatores de crescimento, aumenta a proliferação e promove a invasão e a angiogênese. HPV conta com as proteínas oncogênicas E6 e E7 para induzir o aparecimento de alterações cromossômicas e a instabilidade do genoma nas células. O vírus da hepatite B expressa a proteína HBx responsável por transcrever uma variedade de genes virais e o vírus da hepatite C as proteínas do núcleo estão envolvidas na apoptose, na formação das espécies reativas de oxigênio, na transdução de sinal.

Tabela 3. Principais fatores de Virulência dos Agentes Microbianos envolvidos na Carcinogênese

| Agente Microbiano | Fatores de Virulência |
|-----------------------------------|-----------------------|
| <i>Helicobacter Pylori</i> | CagA, VacA |
| HPV 16 e HPV 18 | Proteínas E6 e E7 |
| Vírus da Hepatite B | Proteína HBx |
| Vírus da Hepatite C | Proteínas do núcleo |

Na Tabela 4 são exibidos os órgãos afetados por cada agente microbiano no processo de carcinogênese. Observa-se que o HPV 16 e o HPV 18 merecem uma maior importância quando se trata de mulheres, pois esse agente microbiano atua sobre o colo do útero. Já o *H. pylori* atua sobre o estômago e o vírus da Hepatite B e o vírus da Hepatite C atuam sobre o fígado, sendo prejudiciais tanto para homens quanto para as mulheres.

Tabela 4. Órgãos afetados pelos Agentes Microbianos na Carcinogênese

| Agente Microbiano | Órgão Afetado |
|-----------------------------------|----------------------|
| <i>Helicobacter Pylori</i> | Estômago |
| HPV 16 e HPV 18 | Útero |
| Vírus da Hepatite B | Fígado |
| Vírus da Hepatite C | Fígado |

A Tabela 5 mostra os meios de transmissão dos agentes microbianos. Destaca-se o HPV 16 e o HPV 18 pelo fato de que a transmissão acontece pelo contato sexual mesmo se não se consumar a relação sexual. *H. pylori* é transmitida, principalmente na infância através do contato oral-oral (ex: saliva contaminada com suco gástrico) e fecal-oral (ex: água contaminada com fezes). O vírus da Hepatite C é transmitido através do contato sanguíneo (ex: compartilhamento de seringas por usuários de drogas, realização de tatuagens com material contaminado). O vírus da hepatite B é facilmente transmitido, através do contato sexual, contato vertical (mãe-filho), entre outras que envolvem contato sanguíneo e de outros fluidos biológicos.

Tabela 5. Meio de contágio dos microrganismos

| Agente Microbiano | Contágio |
|-----------------------------------|------------------------------------|
| <i>Helicobacter Pylori</i> | Oral-oral, fecal-oral |
| HPV 16 e HPV 18 | Contato sexual |
| Vírus da Hepatite B | Contato sanguíneo e relação sexual |
| Vírus da Hepatite C | Contato sanguíneo |

Na Tabela 6 destacam-se as principais medidas preventivas para os cânceres citados. O câncer gástrico causado por *H. Pylori*, como já foi citado, tem como uma de suas formas de transmissão o contato oral-fecal, por isso é importante adotar medidas de higiene pessoal, além de um melhor controle da água e alimentos que vão ser ingeridos, pois podem ser fontes de contaminação. A prevenção primária do câncer cervical é evitar o contágio por HPV, através do uso de preservativos, já que é uma infecção sexualmente transmissível, evitar o tabagismo, como também o uso de pílulas contraceptivas por muito tempo. No hepatocarcinoma deve-se evitar as infecções virais, principalmente por HBV e HCV, pois são os principais fatores de risco relacionado com o câncer de fígado, deve-se também evitar uso abusivo de álcool com o intuito de se evitar a cirrose hepática que também é um fator importante no processo de carcinogênese do fígado.

Tabela 6. Medidas de prevenção dos cânceres

| Tipo de câncer | Prevenção |
|---|--|
| Câncer gástrico associado a <i>H. pylori</i> | Medidas de higiene pessoal, controle do fornecimento de água e alimentação |
| Câncer cervical | Vacinação, usar preservativo, evitar múltiplos parceiros, tabagismo, evitar uso contínuo de contraceptivos orais e a vacinação |
| Hepatocarcinoma | Vacina contra a hepatite B, evitar o compartilhamento de seringas, limitar o uso do álcool, usar preservativo |

A Tabela 7 mostra os sintomas observados em cada tipo de câncer. Não há sintomas específicos para o câncer gástrico e podem ser confundidos com outras patologias. Como na maioria dos casos a infecção é assintomática, os primeiros sinais só vão aparecer quando o câncer já se encontra avançado o que dificulta o diagnóstico precoce. Sintomas atribuídos ao HCC são, na sua maioria, ausentes e geralmente indicam um câncer avançado. Porém, quando presentes estão associados com queixas inespecíficas como a dor epigástrica, saciedade precoce,

entre outros. Como a maioria das infecções por HPV evoluem para a cura e só uma pequena parte das infecções vão evoluir para cronicidade, os sintomas do câncer cervical tendem a aparecer quando esse câncer se encontra em um estágio avançado.

Tabela 7. Sintomatologia relacionada ao câncer

| Câncer | Sinais e Sintomas |
|------------------------|---|
| Câncer gástrico | Perda de peso, fadiga, vômitos, náuseas, massa palpável na parte superior do abdômen |
| Câncer cervical | Dor pélvica, sangramento vaginal anormal, fadiga, perda de peso |
| Hepatocarcinoma | Quando sintomático vai apresentar dor epigástrica, saciedade precoce, perda de peso e mal-estar |

5 CONCLUSÃO

O câncer é um dos problemas de saúde mais estudados na atualidade e é de fundamental importância o entendimento de como essa doença é causada, para que novos tratamentos e até a cura possam ser alcançados. Alguns microrganismos são considerados como agentes carcinogênicos por terem uma função direta no desenvolvimento do câncer. A bactéria *H. pylori*, o papilomavírus humano e os vírus das hepatites B e C são exemplos de patógenos relacionados à carcinogênese. Alguns dos seus fatores de virulência já foram estudados e mostram ter uma relação direta na formação do câncer.

Apesar de tudo que se sabe na atualidade sobre o papel dos micróbios na carcinogênese, muitos estudos ainda precisam ser realizados para que se possa entender melhor os mecanismos e o real papel dos microrganismos na origem do câncer.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Para atender as necessidades expostas ao longo dos objetivos aliados aos conceitos discutidos na fundamentação teórica, este trabalho foi realizado através de uma revisão bibliográfica com o objetivo de elencar a contribuição dos agentes microbianos em função da carcinogênese e destacando suas principais características relacionadas ao tema.

Como possível trabalho futuro destaca-se a inclusão de outros microrganismos que possivelmente estão implicados com a carcinogênese com o objetivo de realizar um estudo comparativo com os demais previamente apresentados neste trabalho.

7 REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, V. L; LEITÃO, A; REINA, L. C. B; MONTANARI, C. A; DONNICI, C. L; LOPES, M. T. P. Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: uma introdução. Quím. Nova [online]. 2005, vol.28, n.1, pp. 118-129. ISSN 0100-4042.
- ANDERSSON A. F, LINDBERG, M; JAKOBSSON, H; BACKHED, F; NYRÉN, P, ENGSTRAND, L. Comparative analysis of human gut microbiota by barcoded pyrosequencing.. PLoS ONE. de 2008;
- APOSTOLOU, P; TSANTSARIDOU, A; PAPASOTIRIOU, I; TOLOUDI, M; CHATZIOANNOU, M; PANAGIOTIS, G. G. Bacterial and fungal microflora in surgically removed lung cancer samples. J Cardiothorac Surg. 6: 137. 2011.
- BANSIL, R; CELLI, J. P. ; HARDCASTLE, J. M; TURNE, B. S. The Influence of Mucus Microstructure and Rheology in Helicobacter pylori Infection. Front Immunol. 4: 310. 2013.
- BEDANI, R; ROSSI, E. A. Microbiota intestinal e probióticos: Implicações sobre o câncer de cólon. J Porto Gastrenterol. v.16 n.1 Lisboa. 2009.
- BELLEUDI, F; LEONE, L; PURPURA, V; CANNELLA, F; SCROFANI, C; TORRISI, M. R. HPV16 E5 affects the KGFR/FGFR2b-mediated epithelial growth through alteration of the receptor expression, signaling and endocytic traffic. Oncogene 30 , 4963-4976. 2011.
- BENHARROCH, D; GOPAS, J; ARIAD, J. Does the Measles Virus Contribute to Carcinogenesis-A Review. J Cancer. 2014; 5 (2): 98-102. 2014
- BOCCARDO, E; LEPIQUE, A. P; VILLA, LL. The role of inflammation in HPV carcinogenesis. Carcinogenesis vol.31 n^o.11 pp.1905–1912, 2010.
- BRAWNER, KM; MORROW, CD; SMITH, PD. Gastric Microbiome and Gastric Cancer. The Cancer Journal, Volume 20(3) , p 211–216. 2014.

- BROTHERTON, J. M. Human papillomavirus vaccination: Where are we now?. Journal of Paediatrics and Child Health. doi: 10.1111/jpc.12627. 2014.
- CASTAÑO-RODRÍGUEZ, N; KAAKOUSH, N. O; MITCHELL, H. M. Pattern-Recognition Receptors and Gastric Cancer. Frente Immunol. 5: 336. 2014.
- CHO, I; BLASER, M. J. The Human Microbiome: at the interface of health and disease. Nat Rev Genet. Março 13, 2012; 13 (4): 260-270.
- CORREA, P; PIAZUELO, M. B. The gastric precancerous cascade. Journal of Digestive Diseases. Volume 13, Issue 1, pages 2–9, 2012.
- CORREA, P; PIAZUELO, M. B; WILSON, K. T. Pathology of Gastric Intestinal Metaplasia: Clinical Implications. Am J Gastroenterol. 105 (3): 493-498. 2010.
- EL-SERAG, H. B, RUDOLPH, K. L. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. Gastroenterology. 132(7):2557-76. 2007.
- EL-SERAG, H. B. Epidemiology of Viral Hepatitis and Hepatocellular Carcinoma. Gastroenterology. 142(6): 1264–1273. 2012.
- FALLOT, G; NEUVEUT, C; BUENDIA, M. A. Diverse roles of hepatitis B virus in liver cancer. Current Opinion in Virology. volume 2, issue 4, pages 467-473. 2012
- FARIDI, R; ZAHRA, A; KHAN, K; IDREES, M. Oncogenic potential of Human Papillomavirus (HPV) and its relation with cervical câncer. Virol J. 8:269, 2011.
- FERNANDEZ, A. F; Esteller, M. Viral epigenomes in human tumorigenesis. Oncogene. 29(10):1405-20. 2010.
- FIORINO, S. et al. Tensegrity Model Hypothesis: May This Paradigm Be Useful to Explain Hepatic and Pancreatic Carcinogenesis in Patients with Persistent Hepatitis B or Hepatitis C Virus Infection?. JOP. 10;15(2):151-64. 2014.
- FLORA, S; BONANNI, P. The prevention of infection-associated cancers. Carcinogênese. 32 (6): 787-795. 2011.

- FRENCH, D; BELLEUDI, F; MAURO, M. V; MAZZETTA, F; RAFFA, S; FABIANO, V; FREGA, A; TORRISI, M. R. Expression of HPV16 E5 down-modulates the TGFbeta signaling pathway. *Câncer Mol.* 12: 38. 2013.
- FUNG, J; LAI, C. L; YUEN, M. F. Hepatitis B and C virus-related carcinogenesis. *Clin Microbiol Infect.* 15(11):964-70. 2009.
- GOMES, M. A; PRIOLLI, D. G; TRALHÃO, J. G; BOTELHO, M. F. Carcinoma hepatocelular: epidemiologia, biologia, diagnóstico e terapias. *Revista da Associação Médica Brasileira.* Volume 9, issue , pages 514-524. 2013.
- GRICE, E. A; SEGRE, J. A. The skin microbiome. *Nat Rev Microbiol.* 9 (4): 244-253. 2011
- GRIVENNIKOV, S. I; GRETEN, F. R; KARIN, M. Immunity, Inflammation, and Cancer. *Cell.*; 140 (6): 883-899. 2010
- GRULICH, A. E; JIN, F; CONWAY, E. L; STEIN, A. N; HOCKING, J. Cancers attributable to human papillomavirus infection. *Sex Health.* 7(3):244-52. 2010.
- GUIMARÃES, D. O; MOMESSO, L. S; PUPO M. T. Antibióticos: Importância Terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. *Quim. Nova*, Vol. 33, No. 3, 667-679, 2010.
- HARRIS, P. R; SMYTHIES L. E; SMITH P. D; PEREZ-PEREZ G. I. Role of childhood infection in the sequelae of H. pylori disease. *Gut Microbes.* 4(6):426-38, 2013.
- HU, Y; FANG, J. Y; XIAO, S. D.et. al. Can the incidence of gastric cancer be reduced the new century?. *Journal of Digestive Diseases.* Volume 14, Issue 1, pages 11–15. 2012.
- HUANG, J. T; TSENG, C. P; LIAO, M. H; LU, S. C; YEH, W. Z; SAKAMOTO, N; CHEN, C. M; CHENG, J. C. Hepatitis C Virus Replication Is Modulated by the Interaction of Nonstructural Protein NS5B and Fatty Acid Synthase. *J Virol.* 87 (9): 4994-5004. 2013.

INCA, Disponível em: < <http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/>>. Acesso em: 23 março de 2014.

INCA. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/tiposdecancer/estomago/sintomas>>. Acessado em 15 ago. 2014.

JEONG, S. W; JANG, J. W; CHUNG, R. T. Hepatitis C virus and hepatocarcinogenesis. Clin Mol Hepatol. 18(4): 347–356. 2012.

JIMÉNEZ-WENCES, H; PERALTA-ZARAGOZA, O; FERNÁNDEZ-TILAPA, G. Human papilloma virus, DNA methylation and microRNA expression in cervical cancer (Review). Oncol Rep. 31 (6): 2467-2476. 2014.

JOVANOVIĆ A. M; DIKIC S. D; JOVANOVIĆ V; ZAMUROVIC, M; NIKOLIC, B; KRSIC, V; RAKIC, S; STANIMIROVIC, B. Correlation of human papilloma virus infection with cytology, colposcopy and histopathological examination of the bioptic tissue in low- and high-grade intraepithelial lesions. Eur J Gynaecol Oncol. 33 (5): 512-6. 2012

KHOURY, J. D; TANNIR, N. M; WILLIAMS, M. D; CHEN, Y; YAO, H; ZHANG, J; THOMPSON, E. J; MERIC-BERNSTAM, F; MEDEIROS, L. J; WEINSTEIN, J. N; SU, X. Landscape of DNA Virus Associations across Human Malignant Cancers: Analysis of 3,775 Cases Using RNA-Seq. Journal of virology, 2013.

KIM, D. Y; HAN, K. H. Epidemiology and Surveillance of Hepatocellular Carcinoma. Liver Cancer. 1(1): 2–14. 2012.

KIM, N. R; KANG, M; LEE, S. P; KIM, H; JUNGSIK, U; AN, J; CHUNG, D. H; HA, S. Y; CHO, H. Y. Uncommon and Rare Human Papillomavirus Genotypes Relating to Cervical Carcinomas. Korean J Pathol. 48(1): 43–49. 2014.

KIM, S. S; RUIZ, V. E; CARROLL, J. D; MOSS, S. F. Helicobacter pylori in the pathogenesis of gastric cancer and gastric lymphoma. 305 (2): 228-238. 2011.

LAMB, A; CHEN, LF. Role of the Helicobacter pylori-induced inflammatory response in the development of gastric cancer. J Cell Biochem. 114 (3): 491-497. 2013.

- LANSDORP-VOGELAAR, I; SHARP, L. Cost-effectiveness of screening and treating *Helicobacter pylori* for gastric cancer prevention. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 27(6):933-47. 2013.
- LEE, M. H; YANG, H. I; YUAN, Y; L'ITALIEN, G; CHEN, C. J;. Epidemiology and natural history of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol.* 20(28):9270-9280.. 2014.
- Li H; STOICOV, C; CAI, X; WANG, T. C.; HOUGHTON, J. *Helicobacter* and gastric cancer disease mechanisms: host response and disease susceptibility. *Curr Gastroenterol Rep.* 5(6):459-67; 2003
- LOUREIRO, A. P. M; MASCIO, P; MEDEIROS, H. G. Formação de adutos exocíclicos com bases de DNA: Implicações em Mutagênese e carcinogênese. *Quim. Nova*, Vol. 25, No. 5, 777-793. 2002.
- LU, T; SETO, W. K; ZHU, R. X; LAI, C. L; YUEN, M. F. Prevention of hepatocellular carcinoma in chronic viral hepatitis B and C infection. *World J Gastroenterol.* 19(47): 8887–8894. 2013
- MALFERTHEINE, P; MEGRAUD, F; O'MÓRÁIN, CA; ATHERTON, J; AXON, ATR; BAZZOLI, F; GENSINI, GF; GISBERT, JP; GRAHAM, DY; ROKKAS, T; EL-OMAR EM; KUIPERS, EJ. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* ; 61 : 646-664. 2012.
- MATHEW, S. et al. Biomarkers for virus-induced hepatocellular carcinoma (HCC). *Infection, Genetics and Evolution.* Volume 26, Pages 327-339. 2014.
- MCGIVERN, D. R; LEMON, S. M. Virus-specific Mechanisms of Carcinogenesis in Hepatitis C Virus Associated Liver Cancer. *Oncogene.* 30 (17): 1969-1983. 2011.
- MCLAUGHLIN-DRUBIN, M. E; MUNGER, K. *Oncogenic Activities of Human Papillomaviruses*, 2009.

- MIZEJEWSKI, G. J. Alpha-fetoprotein structure and function: relevance to isoforms, epitopes, and conformational variants. *Exp. Biol. Med.* (Maywood) 226 (5), p. 377-408. 2011.
- MOYAT, M; VELIN, D. Immune responses to *Helicobacter pylori* infection. *Mundo J Gastroenterol.* 20 (19): 5583-5593. 2014.
- NAGINI, S. Carcinoma of the stomach: A review of epidemiology, pathogenesis, molecular genetics and chemoprevention. *World J Gastrointest Oncol.* 4 (7): 156-169. 2012.
- OLIVEIRA, A. P; COLAÇO, A; CHAVES, R; PINTO, H. G; DE-LA-CRUZ, L; LOPES, C. Chemical carcinogenesis. *An. Acad. Bras. Ciênc.* [online]. 2007, vol.79, n.4, pp. 593-616. ISSN 0001-3765.
- OMS. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/>>. Acessado em: 16 ago. 2014b.
- OMS. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs380/en/>>. Acessado em: 16 ago. 2014c.
- OMS. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>>. Acessado em 20 jul. 2014a.
- OMS. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>>. Acessado em: 16 ago. 2014d.
- OMS. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>>. Acessado em: 15 ago. 2014e.
- PARKIN, D. M; BRAY,F; FERLAY, J; PISANI, P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J. Clin.* 55 : 74-108, 2005.
- POLK, D. B; PEEK, R. M, JR. *Helicobacter pylori*: gastric cancer and beyond. *Nat Rev Cancer.* 2010 June; 10(6): 403–414.

- READ S. A, DOUGLAS M. W. Virus induced inflammation and cancer development. *Cancer Lett.* 345 (2): 174-81. 2014.
- ROLIG, A. S; CECH, C; AHLER, E; CARTER, J. E; OTTEMANN, K. M. The Degree of *Helicobacter pylori*-Triggered Inflammation Is Manipulated by Preinfection Host Microbiota. *Infect Immun.* 81 (5): 1382-1389. 2013
- SAAVEDRA, K. P; BREBI, P. M; ROA J. C. Epigenetic alterations in preneoplastic and neoplastic lesions of the cervix. *Clinical Epigenética*, 4 (1): 13. 2012.
- SALAMA,N. R; HARTUNG, M. L; MÜLLER, A. Life in the human stomach: persistence strategies of the bacterial pathogen *Helicobacter pylori*. *Nat Rev Microbiol.* 11 (6): 385-399. 2013.
- SAMPAIO, A; SANTOS, P. Factores genéticos do *Helicobacter pylori* e do hospedeiro na carcinogénese gástrica. *Rev. Port. Ciências Biomédicas | III* (3): 72. 2008.
- SCHLEMPER, R. et al. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut.* 47 (2): 251-255. 2000.
- SCHWABE R. F; JOBIN, C. The microbiome and cancer. *Nat Rev Câncer.* 2013
- SEPULVEDA, A. R. *Helicobacter*, Inflammation, and Gastric Cancer. *Curr Pathobiol Rep.* 1 (1): 9-18. 2013.
- SIMON, K; SERAFIŃSKA, S; PAZGAN-SIMON, M et. al. Surveillance Programmes for early detection of hepatocellular carcinoma. *Contemp Oncol(Ponz)*; 16(4): 295-299, 2012.
- SMITH, SM, O'MORAIN,C; MCNAMARA, D. Antimicrobial susceptibility testing for *Helicobacter pylori* in times of increasing antibiotic resistance. *World J Gastroenterol.* 20 (29): 9912-9921. 2014.
- THIEL, A; RISTIMAKI, A. Gastric cancer: basic aspects. *Helicobacter.* Volume 17, Issue Supplement s1, pages 26–29. 2012.

- THOMSON, B, J; FINCH. Hepatitis C virus infection. Clinical Microbiology and Infection. Volume 11 , Issue 2 , páginas 86-94. 2005.
- TINKLE, C. L; HAAS-KOGAN, D. Hepatocellular carcinoma: natural history, current management, and emerging tools. Biologics. 6: 207-219. 2012.
- TORNESELLO M. L; BUONAGURO L; GIORGI-ROSSI, P; BUONAGURO F. M. Viral and cellular biomarkers in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia and cancer. Biomed Res Int. 519.619. doi: 10,1155. 2013.
- TSAI, W. L; CHUNG, R. T. Viral hepatocarcinogenesis. Oncogene. 29 (16): 2309-2324. 2010.
- VENUTI, A; PAOLINI, F; NASIR, L; CORTEGGIO, A; ROPERTO, S; CAMPO, M. S; BORZACCHIELLO, G. Papillomavirus E5: the smallest oncoprotein with many functions. Câncer Mol. 10: 140. 2011.
- WALKER, M. M; TALLEY N. J. bacteria and pathogenesis of disease in the upper gastrointestinal tract – beyond the era of Helicobacter pylori. Alimentary Pharmacology & Therapeutics. Vol. 39, issue 8, pag. 767-779, 2014.
- WANG F, W MENG, WANG B, QIAO L. Helicobacter pylori-induced gastric inflammation and gastric cancer. Cancer Lett. 345(2):196-202. 2014.
- WANG, L. L; YU, X. J; ZHAN, S. H , JIA, S. J; TIAN, Z. B; DONG, Q. J. Participation of microbiota in the development of gastric cancer. World J Gastroenterol. 20 (17): 4948-4952. 2014.
- WATARI, A. Nature of cancer explored from the perspective of the functional evolution of proto-oncogenes. Yakugaku Zasshi. 132 (10) :1165-70. 2012.
- WROBLEWSKI, L. E; PEEK, R. M, JR; WILSON, KT. Helicobacter pylori and Gastric Cancer: Factors That Modulate Disease Risk. Clin Microbiol Rev. 23(4): 713–739. 2010.
- YANG, H. J. Aberrant DNA methylation in cervical Carcinogenesis. Chin J Cancer. 32 (1): 42-48. 2013.

YANG, J. D; ROBERTS, L. R. Hepatocellular carcinoma: a global view. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 7 (8): 448-458. 2010.